

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром

(обзор литературы)

О.А.Швец, А.Ю.Щербина

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Программированная клеточная гибель (апоптоз) лимфоцитов – неотъемлемое звено иммунного гомеостаза. Нарушение данного процесса может приводить к развитию аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома (АЛПС) – уникального генетически обусловленного клинического состояния, при котором нарушения апоптоза лимфоцитов сочетаются с лимфопролиферацией и аутоиммунными проявлениями. С тех пор, как в XX веке заболевание было впервые описано, произошли дополнения в диагностике и в возможностях лечения этого синдрома. Наследуемый генетический дефект у большинства пациентов с АЛПС затрагивает FAS-сигнальный протеин, но с развитием молекулярно-генетической диагностики понятие неуточненного АЛПС постепенно размывается, обозначая новые мутации, расширяя спектр клинических проявлений и возраст дебюта заболевания. Современные терапевтические возможности позволяют с успехом контролировать течение заболевания.

Ключевые слова: аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, апоптоз, ген FAS, дубль-негативные T-клетки, критерии диагностики, дифференциальный диагноз, лечение, сиролimus, прогноз

Для цитирования: Швец О.А., Щербина А.Ю. Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15(1): 34–40. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-1-34-40

Autoimmune lymphoproliferative syndrome

(Review of literature)

O.A.Shvets, A.Yu.Shcherbina

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

Programmed cell death (apoptosis) of lymphocytes is an integral component of immune homeostasis. Disorders in this process can lead to the development of the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS), a unique genetically determined clinical condition in which disorders in lymphocyte apoptosis are combined with lymphoproliferation and autoimmunity. Since the first description of this syndrome in the 20th century, the potentialities of its diagnosis and treatment have been improved. The hereditary genetic defect involves the FAS signal protein in the majority of ALPS patients, but the notion of unspecified ALPS is gradually blurred with the development of molecular genetic diagnosis – new mutations are identified, extending the spectrum of clinical manifestations and the age of the disease debut. Modern therapeutic methods allow effective control of the disease course.

Key words: autoimmune lymphoproliferative syndrome, apoptosis, FAS gene, double-negative T-cells, diagnostic criteria, differential diagnosis, treatment, sirolimus, prognosis

For citation: Shvets O.A., Shcherbina A.Yu. Autoimmune lymphoproliferative syndrome. Vopr. gematol./onkol. immunopatol. pediatr. (Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology). 2016; 15(1): 34–40. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-1-34-40

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС) – генетически обусловленное заболевание, характеризующееся иммунной дисрегуляцией вследствие потери контроля над лимфоцитарным гомеостазом из-за нарушения апоптоза (программированной клеточной гибели).

Клинические проявления АЛПС могут включать лимфаденопатию, гепатомегалию, спленомегалию, повышенный риск развития лимфом и аутоиммунных заболеваний [1–8]. На настоящий момент в мировой литературе описано более 500 пациентов из более 300 семей с диагнозом АЛПС [9],

Для корреспонденции:

Швец Оксана Анатольевна, врач аллерголог-иммунолог отделения стационара кратковременного лечения Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 1259
E-mail: shv18081979@gmail.com

Статья поступила 31.01.2016 г., принята к печати 21.03.2016 г.

For correspondence:

Oksana A. Shvets, MD, Department of Short-Term Treatment, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 1259
E-mail: shv18081979@gmail.com

The article was received 31.01.2016, accepted for publication 21.03.2016

однако истинная заболеваемость и распространенность синдрома остаются неизвестными, поскольку у многих пациентов диагноз АЛПС либо не установлен, либо им поставлен диагноз другого заболевания. АЛПС описан у людей разных рас и этнических принадлежностей, некоторые сообщения указывают на более частую встречаемость заболевания у лиц мужского пола.

Классификация АЛПС

В 1999 г. была предложена рабочая классификация АЛПС, основанная на типе молекулярно-генетического дефекта, включавшая АЛПС 0 (полный дефицит CD95 вследствие гомозиготной нуль-мутации в гене *FAS/CD95*), АЛПС Ia типа (дефект *FAS*-рецептора вследствие гетерозиготной мутации гена *FAS*), АЛПС Ib типа [дефект *FAS*-лиганда (*FASL*), связанный с гетерозиготной мутацией в соответствующем гене *FASLG/CD178*], АЛПС Ic типа (дефект *FASL*, связанный с гомозиготной мутацией в соответствующем гене *FASLG/CD178*), АЛПС IIa типа (дефект гена каспазы-10), АЛПС IIb типа (дефект гена каспазы-8), АЛПС III типа (неуточненный генетический дефект).

Согласно классификации первичных иммунодефицитов, разработанной советом экспертов Международного союза иммунологических обществ (International Union of Immunological Societies – IUIS) в 2015 г. [10], выделяют следующие разновидности АЛПС (в зависимости от дефектного гена): *TNFRSF6 (FAS)*, *TNFRSF6 (FASL)*, *CASP10*, *CASP8*, *FADD*, *PRKCD*; а соматические мутации в генах *FAS*, *KRAS*, *NRAS* причисляют к АЛПС-подобным заболеваниям – фенокопиям первичных иммунодефицитов.

Патогенез и генетические аспекты АЛПС

Как было сказано выше, в основе патогенеза АЛПС лежит нарушение апоптоза лимфоцитов. Нарушение апоптоза активированных Т-клеток приводит к их экспансии, а также к повышенному содержанию зрелых посттимических дубль-негативных (double-negative – DN) Т-клеток (DNT-клеток, клеточный фенотип $TCR\alpha/\beta^+CD3^+CD4^-CD8^-$) [11] в органах и тканях [3, 6]. Данная инфильтрация DNT-клетками способствует нарушению функции органов. В. Neven и соавт. [12] отмечают, что маргинальная зона селезенки у пациентов с АЛПС при активной болезни заполнена DNT-клетками, что приводит к дезорганизации маргинальной зоны, малочисленности В-клеток *in situ* и в периферической крови, а также к недостаточной продукции антиполисахаридных иммуноглобулинов класса М (IgM). В свою очередь дефект программируемой гибели В-клеток приводит к повышению выживаемости аутореактивных В-лимфоцитов и гипергаммаглобулинемии.

Чаще всего в основе заболевания лежит дефект *FAS*-опосредованного апоптоза [1, 2], при котором *FAS*-рецептор активируется родственным *FASL* [13–15]. Далее стимуляция распространяется через внутриклеточный домен смерти (death domain – DD) на *FADD* [адапторный белок, взаимодействующий с доменом смерти *FAS*-рецептора – *FAS-associated death domain (FADD) protein*] и каспазы-8 и -10 [15–18]. Каспазы подвергаются протеолитическому аутопроцессингу и расщепляются в сигнальном каскаде нижележащие эффекторные каспазы и другие мишени, приводя к апоптозу [16].

При дефекте любого из звеньев *FAS*-сигнального каскада возможно нарушение проведения сигнала апоптоза с возникновением характерной клинической картины. Также могут быть нарушения в генах параллельных регуляторных путей, которые также приводят к фенотипу АЛПС, например, в генах *PRKCD* (gene encoding a protein kinase C type delta – PKCD, или ген, кодирующий протеинкиназу С тип дельта), *KRAS*, *NRAS* (см. рисунок).

Более 70% пациентов с АЛПС имеют подтвержденную мутацию генов, вовлеченных в *FAS*-путь [4, 8]. Самыми частыми генетическими дефектами являются герминогенные мутации гена *FAS* (60–70% случаев) или соматические мутации в гене *FAS* (10% случаев) [20]. Редко у пациентов с АЛПС выявляют мутацию в генах *FASL* (менее 1% случаев) и *CASP10* (2–3% случаев) [21]. Приблизительно у 1/3 пациентов нет определенного генетического дефекта (АЛПС III типа) [6].

Ген *FAS* состоит из 9 экзонов и расположен на 10-й хромосоме в локусе 10q24.1 [20]. Первые 5 экзонов кодируют внеклеточную часть, необходимую для связи с *FASL*; 6-й экзон представляет трансмембранный домен, а внутриклеточная часть кодируется с 7-го по 9-й экзонами. DD кодируется 9-м экзоном [13, 15, 18, 20].

Мутация в гене *FAS* при АЛПС в основном наследуется по аутосомно-доминантному типу. Однако описан аутосомно-рецессивный тип наследования вследствие гомозиготной или компаунд-гетерозиготной мутации в гене *FAS*. Также, по данным некоторых авторов, более 1/3 пациентов с клинической картиной АЛПС без герминогенного генетического дефекта имеют соматическую мутацию гена *FAS* [21].

Следует отметить, что для мутаций гена *FAS* с нарушением *in vitro* характерна переменная пенетрантность, механизм этого феномена полностью не установлен [1, 2, 8, 13, 14, 22].

Необходимо различать пенетрантность клеточного фенотипа (нарушение *FAS*-опосредованного апоптоза) и пенетрантность клинического фенотипа.

Обследование семей показывает, что пенетрантность для дефектного клеточного фенотипа *FAS*-опосредованного апоптоза составляет приблизительно 100% (т.е. каждый индивид, гетерозиготный по наследуемой мутации, имеет нарушенный апоптоз), тогда как пенетрантность для клинического фенотипа различна, поэтому значительная часть родственников больного, носителей той же мутации, не имеют клинических проявлений АЛПС. У других родственников больного могут быть лабораторные признаки АЛПС (например, экспансия субпопуляции DNT-клеток и/или наличие аутоантител) без клинических проявлений, таких как лимфопролиферативные и аутоиммунные заболевания [23–25].

Факторы, определяющие пенетрантность клинической картины АЛПС, не полностью изучены. Возможно, что пенетрантность определяется локализацией и типом мутации [26]. Самая высокая пенетрантность для клинического фенотипа наблюдается при поражении внутриклеточного домена. По данным разных авторов, она оценивается в 63–90% (наиболее высокая в случае мутации DD и при мутациях внутриклеточного домена, приводящих к его укорочению). Для патогенных мутаций, затрагивающих внеклеточный домен, самая высокая пенетрантность составляла лишь 52% [24, 27].

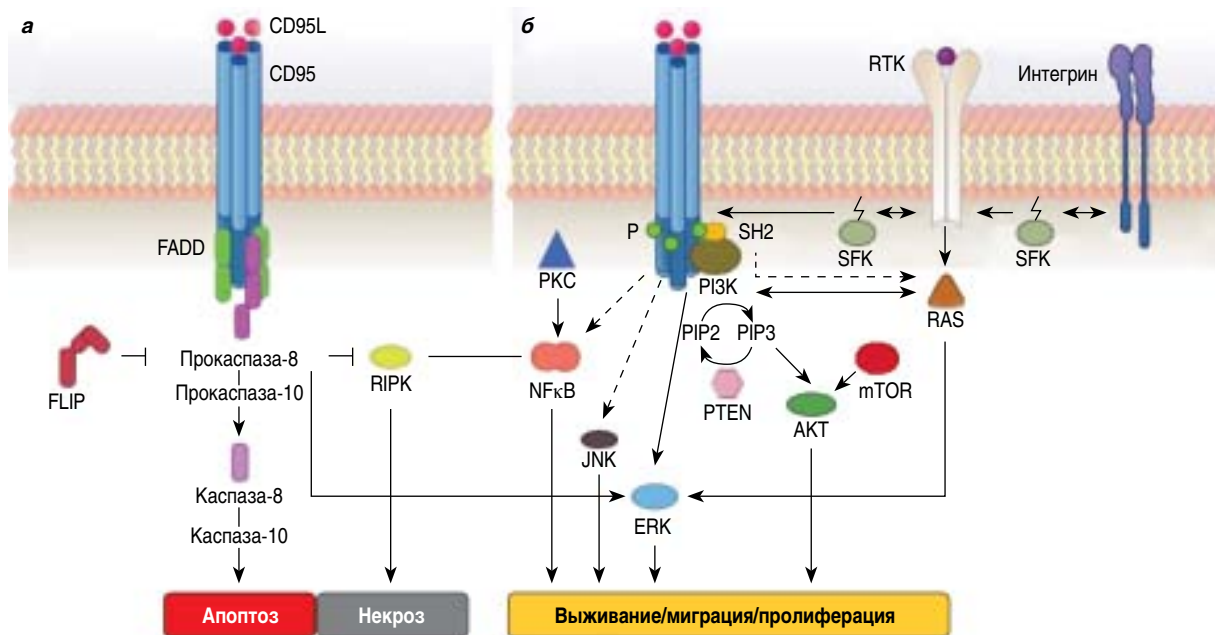


Рисунок. Внутриклеточные пути передачи сигнала, приводящие к апоптозу, некрозу и выживанию клетки (цит. по [19] с модификацией): **а – апоптотический путь:** после связывания CD95-лиганда (CD95L или FASL) с CD95 (FAS) FADD привлекается к DD FAS-рецептора (CD95); далее прокаспаса-8/10 связывает FADD, формируя смерть-индуцирующий сигнальный комплекс (death inducing signaling complex – DISC), который ингибируется в присутствии белка, ингибирующего FLICE (FLICE-inhibitory protein – FLIP; формирование DISC предотвращает активацию взаимодействующей с рецептором протеинкиназы (receptor-interacting protein kinase – RIPK) и программированный некроз; аутопротеолитический распад прокаспазы-8/10 в DISC приводит к апоптозу, в то время как фосфорилирование прокаспазы-8/10 приводит к активации киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (extracellular signal-regulated kinase – ERK); **б – неапоптотический путь:** активация CD95 [или перекрестная активация через рецептор тирозинкиназы (receptor tyrosine kinase – RTK), или интегрин] приводит к фосфорилированию DD через киназы Src-семейства (Src family kinases – SFKs); фосфорилированный DD может выступать как стыковочный сайт для SH2-домена (Src-гомологичного домена 2), включающего р85 субъединицу фосфоинозитид 3-киназы (phosphoinositide 3-kinases – PI3K, на рисунке не показано); PI3K-зависимая активация AKT [семейство белков AKT – AKT1, AKT2, AKT3, кодируемых одноименными генами и составляющих семейство протеинкиназы B (protein kinase B – PKB)], которая ингибируется гомологом фосфатазы и тензина (phosphatase and tensin homolog – PTEN), индуцирует миграцию и выживание; PI3K также может приводить к активации ERK RAS-зависимым или RAS-независимым образом; CD95 также приводит к активации ядерного фактора κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – NFκB), вероятно через RIPK, и c-Jun N-терминальной киназы (c-Jun N-terminal kinase – JNK) через пока еще неизвестный механизм, в основном увеличивающий пролиферацию клеток; активация mTOR-пути также способствует клеточному выживанию и ангиогенезу; PKC активируется и играет ключевую роль в активации NFκB. P (phosphotyrosine) – фосфотирозин; PIP2 – фосфотидилинозитол 4,5-бифосфат; PIP3 – фосфатидилинозитол (3,4,5)-трифосфат; RAS – семейство белков RAS (rat sarcoma).

Описано одно наблюдение, которое может объяснить различную пенетрантность в некоторых случаях АЛПС. У небольшой части пациентов болезнь проявилась как следствие гетерозиготной герминогенной мутации гена *FAS* и соматического генетического события во 2-м аллеле гена *FAS* [28]. Анализ DNT-клеток показал, что 2-е генетическое событие вызвало либо соматическую миссенс- или нонсенс-мутацию во 2-м аллеле гена *FAS*, либо потерю гетерозиготности из-за теломерной дисомии 10-й хромосомы у одного родителя. Эти наблюдения были подтверждены в семье с АЛПС, в которой больные имели гетерозиготную герминогенную мутацию стартового кодона гена *FAS* с соматической потерей гетерозиготности [29]. Однако предстоит доказать, насколько этот механизм применим ко всем семьям с АЛПС.

Клинические проявления АЛПС

История наблюдения за пациентами с АЛПС началась еще в XX веке, когда V.Canale и C.Smith [30] в 1967 г. описали у детей лимфаденопатию и спленомегалию, сочетавшиеся с аутоиммунной гемолитической анемией и тромбоцитопенией. Позднее S.Straus и соавт. [31] в 1997 г. заявили, что их опыт работы с более чем 20 пациентами с АЛПС из 13 се-

мей показал, что при АЛПС может наблюдаться более широкий спектр клинических проявлений, чем описали V.Canale и C.Smith [30]. Так, авторы описали синдром Гийена–Барре, панникулит и развитие В-клеточной лимфомы в старшей возрастной группе [31].

Спектр генетических поражений при АЛПС интенсивно расширяется и вместе с этим клиническая картина приобретает все новые краски. В этом плане АЛПС является достаточно коварным заболеванием. Авторы одного исследования провели молекулярно-генетическое обследование 17 взрослых пациентов, которым ранее был поставлен другой диагноз, и подтвердили у них наличие дефектов гена *FAS* [32]. M.Deutsch и соавт. [33] описали двух взрослых пациентов с аутоиммунными проявлениями, у которых также был подтвержден диагноз АЛПС. В настоящее время возраст самого пожилого пациента с впервые диагностированным АЛПС составляет 59 лет [32]. У многих этих пациентов течение заболевания было вялым, у них могли наблюдаться первые симптомы заболевания в детстве, но диагноз АЛПС был установлен позже в связи с нетипичной клинической картиной, либо из-за несвоевременного обращения в специализированное учреждение, либо вследствие позднего

начала болезни из-за соматической мутации в гене *FAS*. Кроме того, описаны, по крайней мере, 7 пациентов с герминогенной мутацией в гене *FAS* (гетерозиготное носительство), у которых изначально не было симптомов заболевания, но в какой-то момент, как полагают, у них возникло соматическое генетическое событие во 2-м аллеле гена *FAS*, что и привело к появлению клинической картины [28].

Для установления диагноза АЛПС используют критерии, разработанные Европейским обществом иммунодефицитов (European Society for Immunodeficiencies – ESID) [34]. Для установления диагноза АЛПС необходим, по крайней мере, один из **больших признаков**:

- спленомегалия;
 - лимфаденопатия (увеличение 3 лимфатических узлов в течение более 3 мес при отсутствии инфекции и злокачественного новообразования);
 - аутоиммунная цитопения (поражение 2 и более клеточных линий);
 - лимфома в анамнезе;
 - положительный семейный анамнез
- и один из **малых признаков**:
- клетки с фенотипом $TCR\alpha/\beta^+CD3^+CD4^-CD8^-$ составляют более 6% от $CD3^+$ Т-клеток;
 - повышенные концентрации биомаркеров (не менее 2 из перечисленных) – растворимого FASL (sFASL) более 200 пг/мл, витамина B_{12} более 1500 нг/л, интерлейкина-10 (IL-10) более 20 пг/мл, нарушенный FAS-опосредованный апоптоз.

Возраст дебюта заболевания variabelен и трудно поддается оценке ввиду возможной стертости клинической картины. Средний возраст проявления АЛПС с герминогенной мутацией гена *FAS* составляет 3–5 лет [5, 7]. Описаны и более поздние манифестации болезни, в период между 18 и 35 годами [27]. Более чем в половине случаев первыми проявлениями болезни на фоне общего благополучия становятся персистирующая лимфаденопатия и спленомегалия [3, 4, 9, 27]. У ¼ пациентов первыми симптомами заболевания могут быть аутоиммунные цитопении (иммунная тромбоцитопения, гемолитическая анемия) и лимфопролиферативный синдром. Крайне редко заболевание начинается с изолированного аутоиммунного состояния или лимфомы [27]. Рецидивирующие инфекции – достаточно частое явление при АЛПС, тогда как лихорадки без инфекционного очага наблюдаются редко.

Гепатомегалия обнаруживается более чем у 50% пациентов с АЛПС [9, 27]. Лимфопролиферация с возрастом обычно уменьшается, и после 20-летнего возраста более чем у 66% больных практически нет этих проявлений [27].

Аутоиммунные проявления в 72% случаев наблюдаются до 30-летнего возраста, чаще всего встречаются аутоиммунные цитопении (в 52% случаев), среди которых лидирует аутоиммунная гемолитическая анемия, далее следует аутоиммунная тромбоцитопения [3, 4, 27].

Среди особенностей клинических проявлений дефицита FADD можно отметить сочетание рецидивирующих инфекционных заболеваний с энцефалопатией, дисфункцией печени, пороками сердца, функциональным гипоспленизмом [35].

Дефицит PKCD характеризуется чрезмерной пролиферацией В-лимфоцитов вследствие нарушения их апоптоза. В клинической картине можно выделить тяжелые аутоиммунные проявления (гломерулонефрит с развитием нефро-

тического синдрома, полихондрит, антифосфолипидный синдром), рецидивирующие инфекционные процессы с раннего возраста, инфекции, вызванные герпесвирусами, наличие аутоантител (аутоантитела к двухцепочечной ДНК, антикардиолипиновые IgG-антитела и др.) [36].

Для дефицита каспазы-8 характерна гипогаммаглобулинемия [10].

Из других более редких аутоиммунных проявлений при АЛПС следует отметить аутоиммунный гепатит, артрит, сиаладенит, воспалительные заболевания кишечника, узловатую эритему, панникулит, увеит, могут наблюдаться различные кожные сыпи, преимущественно уртикарные [3, 9].

В большинстве случаев определяющей лабораторной находкой при АЛПС является повышенное содержание DNT-клеток ($TCR\alpha/\beta^+CD3^+CD4^-CD8^-$) [3, 25]. Эти поликлональные зрелые Т-клетки обнаруживают в периферической крови и во вторичных лимфоидных органах пациентов с АЛПС [3, 25]. Однако при дефекте каспазы-8 описывают незначительное повышение DNT-клеток, а при дефиците PKCD и вовсе нормальные значения [10]. В общем анализе крови наблюдаются лимфоцитоз, ретикулоцитоз, тромбоцитопения, нейтропения, незначительный моноцитоз и/или эозинофилия.

Другая частая, но менее специфичная находка, – поликлональное повышение концентрации IgG, IgA в сыворотке крови и присутствие аутоантител, направленных против клеток крови [6, 8]. Также определяют повышенные концентрации биомаркеров – витамина B_{12} , IL-10, sFASL и IL-18 [6, 28].

Биопсия лимфатического узла позволяет провести дифференциальную диагностику между злокачественным новообразованием и АЛПС. Типичной находкой при АЛПС являются фолликулярная гиперплазия, часто с фокальной прогрессивной трансформацией герминальных центров, паракортикальная экспансия смесью DNT-клеток и поликлональных плазмочитов [4, 6]. Следует отметить, что у 41% пациентов с мутацией в гене *FAS* при биопсии лимфатического узла можно обнаружить гистиоцитарную пролиферацию, напоминающую синусовый гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией (болезнь Розаи–Дорфмана) [6].

У пациентов с АЛПС регистрируется большая частота злокачественных новообразований [5, 9, 37].

Дифференциальная диагностика АЛПС

Дифференциальную диагностику АЛПС проводят с широким спектром заболеваний, характеризующихся лимфопролиферативным синдромом и цитопениями. АЛПС следует дифференцировать с такими состояниями, как инфекционные заболевания, злокачественные лимфопролиферативные заболевания, болезни накопления, саркоидоз, лимфаденопатии при системных заболеваниях соединительной ткани, другие иммунодефициты, сопровождающиеся лимфопролиферацией и цитопениями (например, дефект PI3Kd, CTLA4, общая вариабельная иммунная недостаточность, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, гипер-IgM-синдром, синдром Вискотта–Олдрича и т.д.), синдром Фишера–Эванса [9]. В некоторых случаях АЛПС необходимо дифференцировать с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом [38].

A.Rensing-Ehl и соавт. [39] проводили дифференциальную диагностику АЛПС с синдромом «серых тромбоцитов». Ис-

следователи отметили, что при синдроме «серых тромбоцитов» наблюдаются повышение титра аутоантител, умеренное повышение содержания DNT-клеток (1,5–5%), повышение концентрации витамина B₁₂, sFASL, но нормальная концентрация IL-10.

J.Tarbox и соавт. [40] описали стабильное повышение содержания DNT-клеток (более 2%) независимо от количества лимфоцитов приблизительно у 30% детей с такими системными заболеваниями соединительной ткани, как системная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани, ювенильный идиопатический артрит, или на фоне повышенного титра антинуклеарных антител при других системных заболеваниях.

Лечение АЛПС

До недавнего времени лечение АЛПС в случаях выраженных цитопений было симптоматическим и сводилось к проведению различной иммуносупрессивной терапии. Применяли высокие дозы внутривенных иммуноглобулинов, глюкокортикостероиды [9], циклофосфамид, а также ритуксимаб [41, 42]. Некоторые авторы указывают на транзиторийный эффект ритуксимаба и развитие стойкой гипогаммаглобулинемии у пациентов с АЛПС, что, по их мнению, ограничивает его применение [41, 43].

В качестве эффективной базисной иммуносупрессивной терапии в литературе описан микофенолата мофетил [44], который ингибирует лимфоцитарную пролиферацию, подавляя регуляторные Т-клетки (Treg) [45]. Показано, что повышение количества Treg улучшает течение аутоиммунных заболеваний [46]. Также обнаружено, что присутствующие при АЛПС DNT-клетки нарушают работу Treg [47], тогда как ингибиторы mTOR (mammalian target of rapamycin или мишень для рапамицина у млекопитающих) снижают количество DNT-клеток (TCR α/β +CD3+CD4-CD8-) у пациентов с АЛПС [48] и повышают содержание Treg [49]. Таким образом, исследователи подошли к новым вехам в лечении АЛПС. В настоящее время перспективным и активно применяемым препаратом является сиролимус (рапамицин) – ингибитор белка mTOR. В 2009 г. D.Teachey и соавт. [48] описали 4 пациентов, получавших сиролимус по поводу аутоиммунных цитопений с превосходным клиническим ответом, а также двух пациентов с проявлениями аутоиммунного артрита и колита, у которых в результате терапии сиролимусом отмечалось уменьшение тяжести клинических проявлений. Кроме того, у трех из этих пациентов исчезли лимфаденопатия и спленомегалия, а также уменьшилось количество DNT-клеток в периферической крови. В настоящее время сиролимус используют во многих клинических центрах в качестве «золотого стандарта» лечения АЛПС. В недавно опубликованном исследовании показано, что монотерапия сиролимусом у 12 пациентов с АЛПС привела к полному и длительному ответу, что предполагает использование сиролимуса в качестве терапии 1-й линии как длительной нестероидной терапии [50].

Тем не менее продолжают поиски новых методов лечения АЛПС. Недавно была опубликована статья об эффективном использовании тофацитиниба – ингибитора янускиназ в MRL/lpr мышинной модели АЛПС [51]. Авторы сосредоточили внимание на DNT-клетках как важном лабораторном

признаке заболевания, и определили в качестве мишени JAK-STAT-сигнальный путь с целью элиминации этой популяции лимфоцитов. Исследователи отметили эффективность монотерапии тофацитинибом, выразившуюся в сокращении лимфопролиферации, уменьшении содержания DNT-клеток, нормализации концентрации иммуноглобулинов и купировании аутоиммунных проявлений.

Другие перспективные методы лечения появляются в прямой связи с новыми знаниями о молекулярных механизмах, лежащих в основе клинических проявлений АЛПС. Например, обнаружено, что *in vitro* IL-17 ингибирует FAS-индуцированную гибель клетки [52]. Полагают, что нейтрализация IL-17 улучшит апоптоз лимфоцитов при АЛПС. Было показано, что лечение анти-IL-17А антителами приводило к купированию аутоиммунных проявлений, сокращению лимфопролиферации и продлению жизни в мышинной модели АЛПС.

Многим пациентам с АЛПС в прошлом выполняли спленэктомию по поводу хронических рефрактерных цитопений, что в настоящее время делать не рекомендуется [1, 9]. В случае выполнения спленэктомии до установления диагноза необходимо проводить длительную антибиотикопрофилактику и продолжить вакцинацию. В диагностированных случаях АЛПС спленэктомию должна быть показана только пациентам с рефрактерными к любой терапии угрожающими жизни цитопениями. Следует отметить, что более чем у 50% пациентов с АЛПС возникали рецидивы цитопений после спленэктомии. По данным литературы, инвазивные бактериальные инфекции после спленэктомии наблюдались у 30–50% пациентов [53].

В тяжелых, рефрактерных случаях у пациентов с АЛПС следует рассмотреть вопрос о проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Показаниями для ТГСК являются лимфомы, тяжелые и рефрактерные аутоиммунные цитопении, а также случаи гомозиготных и компаунд-гетерозиготных дефектов в гене FAS [54–56]. Тем не менее, опыт применения ТГСК при АЛПС ограничен несколькими опубликованными клиническими наблюдениями, а долгосрочные результаты еще предстоит оценить [57].

Прогноз при АЛПС

В целом летальность при АЛПС относительно невысока. Приблизительно 85% пациентов с АЛПС доживают до 50 лет (в здоровой популяции – 93–95%) [53].

По оценкам разных авторов, риск развития лимфом у больных с АЛПС повышен в десятки и даже сотни раз по сравнению с общей популяцией [5, 53]. Средний возраст развития лимфомы составил 18–28 лет [5, 53]. Тем не менее F.Rieux-Laucat и соавт. [2] полагают, что сепсис в результате спленэктомии является основной причиной смерти пациентов с АЛПС.

У многих пациентов с АЛПС, в частности, с мутациями в гене FAS, с возрастом отмечалось уменьшение лимфаденопатии и аутоиммунных проявлений [53]. Поскольку многие пациенты с недавно установленным диагнозом АЛПС в настоящее время являются детьми или подростками, необходимы дальнейшие долгосрочные исследования, чтобы определить более точный прогноз заболевания и критерии назначения или отмены той или иной терапии.

Заключение

АЛПС – многоликое заболевание с разной степенью выраженности и тяжести клинических проявлений, с достаточно неплохим прогнозом при своевременно начатой терапии. Главное в ведении пациентов с АЛПС – своевременная диагностика, медикаментозный контроль лимфопролиферативных и аутоиммунных проявлений с использованием нестероидных препаратов, онкологическая настороженность и преимущественный отказ от спленэктомии.

Литература/References

- Fisher GH, Rosenberg FJ, Straus SE, Dale JK, Middleton LA, Lin AY, et al. Dominant interfering Fas gene mutations impair apoptosis in a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Cell*. 1995;81(6):935-46.
- Rieux-Laucat F, Le Deist F, Hivroz C, Roberts IA, Debatin KM, Fischer A, de Villartay JP. Mutations in Fas associated with human lymphoproliferative syndrome and autoimmunity. *Science*. 1995;268(5215):1347-9.
- Sneller MC, Wang J, Dale JK, Strober W, Middleton LA, Choi Y, et al. Clinical, immunologic, and genetic features of an autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with abnormal lymphocyte apoptosis. *Blood*. 1997;89(4):1341-8.
- Straus SE, Sneller M, Lenardo MJ, Puck JM, Strober W. An inherited disorder of lymphocyte apoptosis: the autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;130(7):591-601.
- Straus SE, Jaffe ES, Puck JM, Dale JK, Elkon KB, Rösen-Wolff A, et al. The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis. *Blood*. 2001;98(1):194-200.
- Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U, Fleisher TA, Jaffe ES, Lenardo MJ, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood*. 2010;116(14):e35-40.
- Oliveira JB. The expanding spectrum of the autoimmune lymphoproliferative syndromes. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(6):722-9.
- Teachey DT. New advances in the diagnosis and treatment of autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(1):1-8.
- Rao VK, Oliveira JB. How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood*. 2011;118(22):5741-51.
- Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*. 2015;35(8):696-26.
- Fleisher TA, Oliveira JB. Monogenic defects in lymphocyte apoptosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(6):609-15.
- Neven B, Bruneau J, Stolzenberg MC, Meyts I, Magerus-Chatinet A, Moens L, et al. Defective anti-polysaccharide response and splenic marginal zone disorganization in ALPS patients. *Blood*. 2014;124(10):1597-609.
- Martin DA, Zheng L, Siegel RM, Huang B, Fisher GH, Wang J, et al. Defective CD95/APO-1/Fas signal complex formation in the human autoimmune lymphoproliferative syndrome, type Ia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(8):4552-7.
- Lenardo M, Chan KM, Hornung F, McFarland H, Siegel R, Wang J, et al. Mature T lymphocyte apoptosis--immune regulation in a dynamic and unpredictable antigenic environment. *Annu Rev Immunol*. 1999;17:221-53.
- Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*. 2001;104(4):487-501.
- Salvesen GS, Dixit VM. Caspase activation: the induced-proximity model. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(20):10964-7.
- Lenardo MJ, Oliveira JB, Zheng L, Rao VK. ALPS-ten lessons from an international workshop on a genetic disease of apoptosis. *Immunity*. 2010;32(3):291-5.
- Ferrao R, Wu H. Helical assembly in the death domain (DD) superfamily. *Curr Opin Struct Biol*. 2012;22(2):241-7.
- Martin-Vallalba A, Llorens-Bobadilla E, Wollny D. CD95 in cancer: tool or target? *Trends Mol Med*. 2013;19(6):329-35.
- Singh R, Pradhan V, Patwardhan M, Ghosh K. APO-1/Fas gene: structural and functional characteristics in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Indian J Hum Genet*. 2009;15(3):98-102.
- Dowdell KC, Niemela JE, Price S, Davis J, Hornung RL, Oliveira JB, et al. Somatic FAS mutations are common in patients with genetically undefined autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood*. 2010;115(25):5164-9.
- Rieux-Laucat F. Inherited and acquired death receptor defects in human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Curr Dir Autoimmun*. 2006;9:18-36.
- Infante AJ, Britton HA, DeNapoli T, Middleton LA, Lenardo MJ, Jackson CE, et al. The clinical spectrum in a large kindred with autoimmune lymphoproliferative syndrome caused by a Fas mutation that impairs lymphocyte apoptosis. *J Pediatr*. 1998;133(5):629-33.
- Jackson CE, Fischer RE, Hsu AP, Anderson SM, Choi Y, Wang J, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome with defective Fas: genotype influences penetrance. *Am J Hum Genet*. 1999;64(4):1002-14.
- Bleesing JJ, Brown MR, Straus SE, Dale JK, Siegel RM, Johnson M, et al. Immunophenotypic profiles in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood*. 2001;98(8):2466-73.
- Rieux-Laucat F, Blachère S, Danielan S, De Villartay JP, Oleastro M, Solary E, et al. Lymphoproliferative syndrome with autoimmunity: a possible genetic basis for dominant expression of the clinical manifestations. *Blood*. 1999;94(8):2575-82.
- Neven B, Magerus-Chatinet A, Florin B, Gobert D, Lambotte O, De Somer L, et al. A survey of 90 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome related to TNFRSF6 mutation. *Blood*. 2011;118(18):4798-807.
- Magerus-Chatinet A, Neven B, Stolzenberg MC, Daussy C, Arkwright PD, Lanzarotti N, et al. Onset of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) in humans as a consequence of genetic defect accumulation. *J Clin Invest*. 2011;121(1):106-12.
- Hauck F, Magerus-Chatinet A, Vicca S, Rensing-Ehl A, Roesen-Wolff A, Roesler J, et al. Somatic loss of heterozygosity, but not haploinsufficiency alone, leads to full-blown autoimmune lymphoproliferative syndrome in 1 of 12 family members with FAS start codon mutation. *Clin Immunol*. 2013;147(1):61-8.
- Canale VC, Smith CH. Chronic lymphadenopathy simulating malignant lymphoma. *J Pediatr*. 1967;70(6):891-9.
- Straus SE, Lenardo M, Puck JM. The Canale-Smith syndrome. *N Engl J Med*. 1997;336(20):1457; author reply 1457-8.
- Lambotte O, Neven B, Galicier L, Magerus-Chatinet A, Schleinitz N, Hermine O, et al. Diagnosis of autoimmune lymphoproliferative syndrome caused by FAS deficiency in adults. *Haematologica*. 2013;98(3):389-92.
- Deutsch M, Tsopanou E, Dourakis SP. The autoimmune lymphoproliferative syndrome (Canale-Smith) in adulthood. *Clin Rheumatol*. 2004;23(1):43-4.
- ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID. Available at: <http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>
- Bolze A, Byun M, McDonald D, Morgan NV, Abhyankar A, Premkumar L, et al. Whole-exome-sequencing-based discovery of human FADD deficiency. *Am J Hum Genet*. 2010;87(6):873-81.
- Salzer E, Santos-Valente E, Klaver S, Ban SA, Emminger W, Prengemann NK, et al. B-cell deficiency and severe autoimmunity caused by deficiency of protein kinase Cδ. *Blood*. 2013;121(16):3112-6.
- Drappa J, Vaishnav AK, Sullivan KE, Chu JL, Elkon KB. Fas gene mutations in the Canale-Smith syndrome, an inherited lymphoproliferative disorder associated with autoimmunity. *N Engl J Med*. 1996;335(22):1643-9.

38. Rudman Spergel A, Walkovich K, Price S, Niemela JE, Wright D, Fleisher TA, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome misdiagnosed as hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatrics*. 2013;132(5):e1440-4.
39. Rensing-Ehl A, Pannicke U, Zimmermann SY, Lorenz MR, Neven B, Fuchs I, et al. Gray platelet syndrome can mimic autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood*. 2015;126(16):1967-9.
40. Tarbox JA, Keppel MP, Topcagic N, Mackin C, Ben Abdallah M, Baszis KW, et al. Elevated double negative T cells in pediatric autoimmunity. *J Clin Immunol*. 2014;34(5):594-9.
41. Rao VK, Price S, Perkins K, Aldridge P, Tretler J, Davis J, et al. Use of rituximab for refractory cytopenias associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(7):847-52.
42. Wei A, Cowie T. Rituximab responsive immune thrombocytopenic purpura in an adult with underlying autoimmune lymphoproliferative syndrome due to a splice-site mutation (IVS7+2 T>C) affecting the Fas gene. *Eur J Haematol*. 2007;79(4):363-6.
43. Dale J, Price S, Aldridge P, Montague S, David J, Gill F, et al. Use of rituximab for refractory autoimmune cytopenias associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Blood (American Society of Hematology Annual Meeting Abstracts)*. 2007;110(11):1319.
44. Arora S, Singh N, Chaudhary GK, John MJ. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: response to mycophenolate mofetil and pyrimethamine/sulfadoxine in a 5-year-old child. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2011;27(2):101-3.
45. Noris M, Casiraghi F, Todeschini M, Cravedi P, Cugini D, Monteferrante G, et al. Regulatory T cells and T cell depletion: role of immunosuppressive drugs. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(3):1007-18.
46. Brusko TM, Putnam AL, Bluestone JA. Human regulatory T cells: role in autoimmune disease and therapeutic opportunities. *Immunol Rev*. 2008;223:371-90.
47. Bleesing JJ, Straus SE, Fleisher TA. Autoimmune lymphoproliferative syndrome. A human disorder of abnormal lymphocyte survival. *Pediatr Clin North Am*. 2000;47(6):1291-310.
48. Teachey DT, Greiner R, Seif A, Attiyeh E, Bleesing J, Choi J, et al. Treatment with sirolimus results in complete responses in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Br J Haematol*. 2009;145(1):101-6.
49. Battaglia M, Stabilini A, Migliavacca B, Horejs-Hoeck J, Kaupper T, Roncarolo MG. Rapamycin promotes expansion of functional CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells of both healthy subjects and type 1 diabetic patients. *J Immunol*. 2006;177(12):8338-47.
50. Bride KL, Vincent T, Smith-Whitley K, Lambert MP, Bleesing JJ, Seif AE, et al. Sirolimus is effective in relapsed/refractory autoimmune cytopenias: results of a prospective multi-institutional trial. *Blood*. 2016;127(1):17-28.
51. Yokoyama S, Perera PY, Terawaki S, Watanabe N, Kaminuma O, Waldmann TA, et al. Janus kinase inhibitor tofacitinib shows potent efficacy in a mouse model of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *J Clin Immunol*. 2015;35(7):661-7.
52. Boggio E, Clemente N, Mondino A, Cappellano G, Orilieri E, Gigliotti CL, et al. IL-17 protects T cells from apoptosis and contributes to development of ALPS-like phenotypes. *Blood*. 2014;123(8):1178-86.
53. Price S, Shaw PA, Seitz A, Joshi G, Davis J, Niemela JE, et al. Natural history of autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with FAS gene mutations. *Blood*. 2014;123(13):1989-99.
54. Benkerrou M, Le Deist F, de Villartay JP, Caillat-Zucman S, Rieux-Laucat F, Jabado N, et al. Correction of Fas (CD95) deficiency by haploidentical bone marrow transplantation. *Eur J Immunol*. 1997;27(8):2043-7.
55. Dimopoulou MN, Gandhi S, Ghevaert C, Chakraverty R, Fielding A, Webster D, et al. Successful treatment of autoimmune lymphoproliferative syndrome and refractory autoimmune thrombocytopenic purpura with a reduced intensity conditioning stem cell transplantation followed by donor lymphocyte infusion. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(6):605-6.
56. Sleight BJ, Prasad VS, DeLaat C, Steele P, Ballard E, Arcenci RJ, et al. Correction of autoimmune lymphoproliferative syndrome by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22(4):375-80.
57. Venkataraman G, McClain KL, Pittaluga S, Rao VK, Jaffe ES. Development of disseminated histiocytic sarcoma in a patient with autoimmune lymphoproliferative syndrome and associated Rosai-Dorfman disease. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(4):589-94.

Информация о соавторе:

Щербина Анна Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, заведующая отделением иммунологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 6299
E-mail: shcher26@hotmail.com

Information about co-author:

Anna Yu. Shcherbina, MD, PhD, Professor, Deputy Director of the Institute of Hematology, Immunology and Cellular Technologies, Head of the Department of Immunology, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 6299
E-mail: shcher26@hotmail.com